

UNIVERSITE DE GENEVE
Clinique d'Ophtalmologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur J. BABEL

TOXICITE OCULAIRE DE L'ETHAMBUTOL

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Claude Pierre BOURQUIN

de

LA COTE-AUX-FEES (Neuchâtel)

Thèse No 3561

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

TOXICITE OCULAIRE DE L'ETHAMBUTOL

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Claude Pierre BOURQUIN

de

LA COTE-AUX-FEES (Neuchâtel)

Thèse No 3561

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Babel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 13 janvier 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3561



Je remercie tout d'abord très vivement le professeur Babel qui, par ses conseils et sa disponibilité constante, m'a permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements vont aussi au docteur Korol, qui m'a conduit avec humour et bienveillance sur les sentiers souvent un peu abstraits de l'électro-physiologie oculaire.

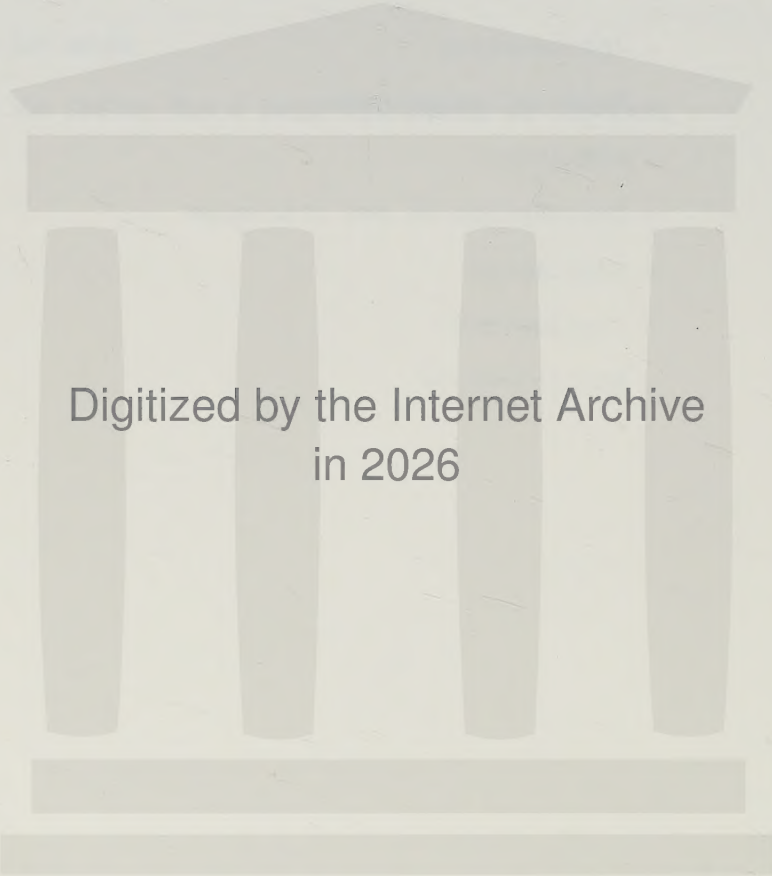
A MA FEMME,

A MA MERE,

A MA SOEUR, QUI A DACTYLOGRAPHIE CE TRAVAIL.

SOMMAIRE

- Introduction
- Matériel et méthode
- Résultats
- Description de cas cliniques
- Discussion
- Conclusions
- Bibliographie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545909_0056

INTRODUCTION

Dans le monde, en 1973, la mortalité due à la tuberculose s'est élevée, d'après l'OMS, à environ deux millions et il existait vingt millions de tuberculoses actives. En Suisse, la même année, il y a eu 400 décès et 3.500 nouveaux cas. Ces chiffres démontrent l'importance toujours actuelle de la maladie.

La nature particulière du bacille de Koch impose des traitements de longue durée, au cours desquels deux phénomènes peuvent se produire : l'apparition de résistance et des manifestations toxiques.

Le Myambutol, utilisable per os, n'occasionne pratiquement pas de résistance et son association, notamment avec l'Isoniazide, constitue une combinaison très active. Sa toxicité oculaire, démontrée expérimentalement, puis vérifiée cliniquement, était excessive au début de son utilisation (4, 13, 16).

En diminuant la dose administrée sans diminuer son efficacité, on s'est aperçu que la toxicité du Myambutol semblait cependant tolérable, comparativement à celle d'autres médicaments, et en raison de son efficacité.

Récemment, ayant eu l'occasion d'observer en quelques semaines plusieurs cas d'atteinte grave de la vision, causés par ce médicament, nous avons pensé nécessaire de revoir le problème.

MATERIEL ET METHODE

Les atteintes oculaires, morphologiques et fonctionnelles dues au Myambutol rapportées à maintes reprises sont les suivantes (5, 15, 16, 19) :

- Vision diminuée.
- Champ visuel : scotome central, rétrécissement concentrique des isoptères.
- Vision des couleurs : dyschromatopsie progressive portant surtout sur le rouge et le vert, allant parfois jusqu'à la confusion anarchique des couleurs.
- Fond d'oeil : pâleur papillaire avec quelquefois oedème; remaniement pigmentaire maculaire (15, 18).
- Examens électrophysiologiques : altération des potentiels évoqués visuels (1) (PEV); électrorétinogramme (ERG) d'amplitude diminuée.

Nous avons examiné selon ces critères 50 patients traités au Myambutol, provenant essentiellement de l'unité des patients tuberculeux, dirigée par le Dr Arnold, dans le cadre de la division de médecine interne de l'Hôpital Cantonal de Genève, et quelques patients envoyés par des médecins de la ville.

Ces sujets ont tout d'abord été examinés incidemment au cours du traitement, puis systématiquement au début de la cure. Peu à peu est apparue la nécessité, en fonction des résultats acquis de procéder chez chaque patient à des examens électrophysiologiques plus complets, en cherchant surtout à analyser la réponse de la région maculaire.

Malheureusement, plusieurs raisons nous ont empêchés

d'effectuer des contrôles ultérieurs réguliers :

- 1) du fait des nombreux changements d'établissement hospitalier, les patients négligeaient souvent (ou oubliaient) leur rendez-vous de contrôle, qui fréquemment les obligeait à un déplacement plus ou moins long, parfois d'un canton à un autre.
- 2) les patients négligeaient souvent l'importance des contrôles répétés, en l'absence de signe d'atteinte oculaire majeure, et de ce fait ne venaient plus aux rendez-vous.
- 3) de nombreux patients étaient d'origine étrangère et retournaient assez rapidement dans leur pays pour la suite du traitement.
- 4) enfin, nous avons été confrontés à un important problème de collaboration durant l'examen; certains tests (champ visuel, couleurs) exigent un net effort de concentration souvent difficile à obtenir chez des patients parfois encore fébriles, affaiblis et quelquefois rebutés par la longueur d'un examen dont ils ne peuvent pas saisir l'importance (il est même arrivé que certains patients aient profité d'un moment d'inattention de l'examineur pour s'éclipser définitivement).

L'estimation de la dose utilisée est difficile. En principe, un patient reçoit 0.25 mg/kg de Myambutol pendant 3 à 6 mois, puis 0.15 mg/kg. Pratiquement, la dose d'attaque varie entre 1 et 1.8 g (2, 13) et la dose d'entretien est de 0.8 g/jour. Nous avons donc dû admettre une dose moyenne de 1 g/jour.

Description des tests perceptifs et électrophysiologiques

(3, 12, 14)

I. Tests perceptifs :

- 1) Le patient observe un stimulus lumineux intermittent (provoqué par une lumière sinusoïdale) qui déclenche une perception de papillotement.

Cette lumière est présentée sur une surface de 1° d'angle visuel qui n'interroge donc pratiquement que le centre de la région maculaire.

Le stimulus lumineux peut varier selon deux paramètres :

- A. Il peut être présenté à différentes fréquences.
- B. La perception de papillotement peut être plus ou moins contrastée si l'on modifie l'intensité de pointe du stimulus par rapport à son intensité moyenne, ce qu'on appelle la modulation.

La représentation graphique du stimulus est la suivante :

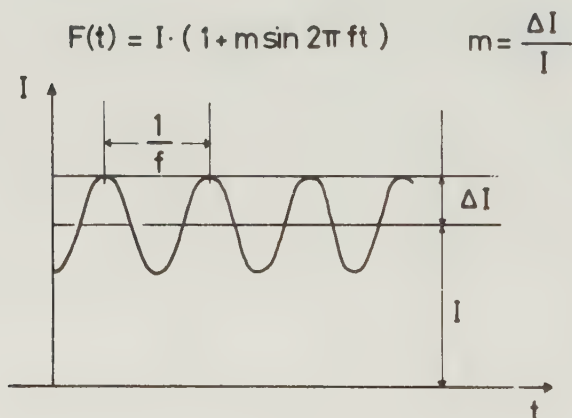


Fig. 1 : représentation du stimulus provenant du tube à rayons cathodiques (représentation graphique et équation mathématique).

I = intensité moyenne du stimulus.

ΔI = intensité de pointe du stimulus.

m = modulation du stimulus.

$F(t)$ = description mathématique de la fonction sinusoïdale.

f = fréquence.

$1/f$ = période.

t = temps.

(D'après J.J. Meyer)

Pour un taux de modulation donné, plus la fréquence du stimulus augmente, plus la perception de papillotement va diminuer et le sujet va finir par percevoir une impression d'images fusionnées; c'est ce qu'on nomme le seuil de fusion.

En pratique, on détermine une valeur de départ, la fréquence critique de fusion (FCF) : c'est-à-dire que pour un taux de modulation de 100 %, on détermine la fréquence qui permet au sujet de percevoir le passage du papillotement à la fusion (env. 45 Hz chez un sujet normal).

2) Technique d'examen :

- A. L'oeil du sujet est préadapté pendant 5 minutes à une luminance de 600 nits.
- B. On détermine la FCF du sujet.
- C. On recherche les seuils de fusion (passage de la fusion au papillotement) : on fait varier le taux de modulation pour une série de fréquences comprise entre 3 Hz et celle ayant permis d'obtenir la fréquence critique de fusion.
- D. Tracé de la courbe de de Lange.

% Modulation

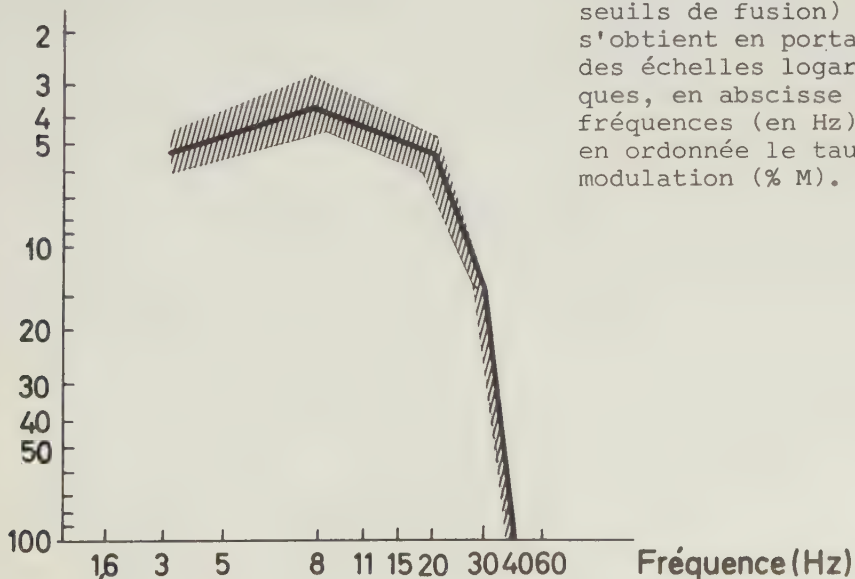


Fig. 2 (ou courbe des seuils de fusion) : elle s'obtient en portant, sur des échelles logarithmiques, en abscisse les fréquences (en Hz), et en ordonnée le taux de modulation (% M).

3) Caractéristiques techniques :

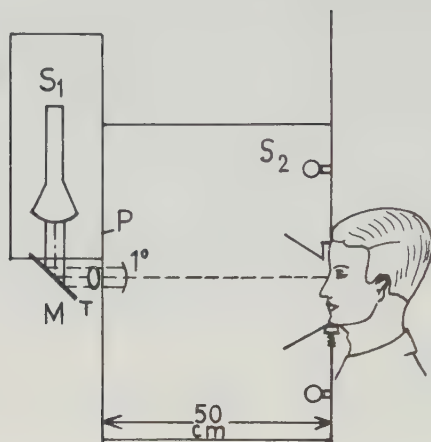


Fig. 3 : dispositif expérimental. La source S_1 , provenant d'un tube à rayons cathodiques, est projetée au moyen d'un miroir M sur un filtre T. L'ambiance lumineuse est produite par réflexion diffuse des sources S_2 (lampes à incandescence) sur le panneau diffusant P. (D'après J.J. Meyer).

*diamètre 9,6 mm

La source de lumière intermittente est un stimulateur van Gogh permettant d'obtenir sur l'écran d'un tube cathodique un spot lumineux dont on peut faire varier la fréquence, l'intensité et la modulation (7).

Les luminances du panneau et du spot (vu fusionné) sont ajustées à 600 nits.

II. Description des tests électrophysiologiques.

ERG de papillotement (Flicker ERG) (14, 17).

La pupille du sujet est dilatée au moyen de Mydriaticum Roche à 1 %, on utilise comme électrode active une lentille cornéo-sclérale. La source de lumière produite par un photostimulateur van Gogh est projetée sur une paroi transparente, placée en face du sujet à 60 cm.

Après préadaptation à la lumière pendant 3 minutes à 300 nits, l'ERG moyenné est enregistré dans les conditions

suivantes :

- 1) sans ambiance lumineuse, à la fréquence de 2 Hz :
avec une lumière blanche, d'intensité relative 3
et 4; avec une lumière rouge (filtre Wratten 25
Kodak), d'intensité relative 4.
- 2) avec une ambiance lumineuse de 10 nits, stimula-
tion blanche d'intensité relative 3 aux fréquences
suivantes : 2, 12, 22, 44 et 64 Hz.

Les réponses de l'ERG ont été amplifiées par un pré-amplificateur Tektronix 122 FM, pourvu d'une bande passante située entre 0.8 et 250 Hz. Les réponses (64 passages) ont été moyennées à l'aide d'un moyonneur Biomac 1000 (Data laboratories, London).

Il existe plusieurs méthodes (14) pour quantifier les changements de forme de l'ERG moyenné. Cependant, pour la pratique courante, l'examen "de visu" des changements de forme de l'ERG apporte suffisamment d'informations.

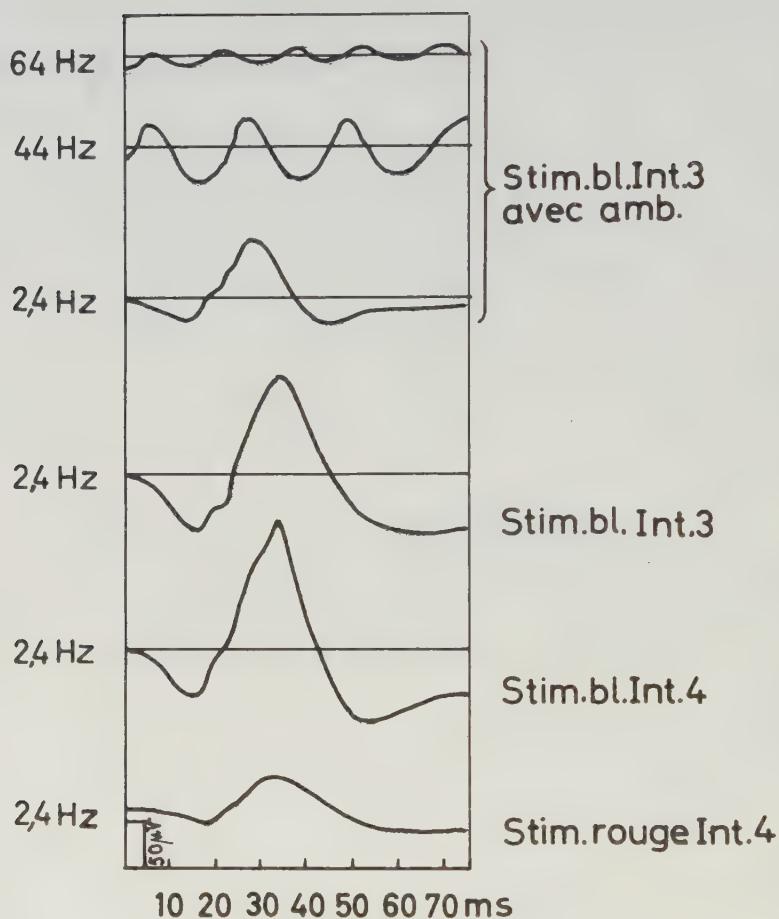


Fig. 4 : représentation schématique de l'ERG aux différentes intensités de stimulation en fonction de la fréquence des stimuli.
(D'après J.J. Meyer)

Potentieux évoqués (11).

a) Appareillage et données techniques.

L'appareillage utilisé pour la stimulation et l'inscription des réponses évoquées et électrorétinographiques est un photostimulateur Grass, modèle PS2, à éclairs électro-
niques d'une durée de 10 msec. L'ampoule de Xenon peut être réglée de manière à obtenir 5 intensités : 1,2,4,8,16. Les éclairs dus à l'intensité 16 sont 16 fois plus intenses que ceux émis par l'intensité 1. La luminance instantanée de pointe, à la plus forte intensité (intensité 16), est de 1.5×10^6 cd., projetée en direction horizontale à une distance de 60 cm.

L'intensité demeure stable pour toutes les graduations jusqu'à la fréquence de 10 Hz, le stimulateur étant placé à 40 cm de l'oeil examiné. Généralement, nous avons utilisé les intensités 1.4.16 (Blanc intensité relative 1, Blanc int. 4, Blanc int. 16), de même que des stimulations rouges de 2 intensités (Rouge int. 1 et Rouge int. 16), à travers un filtre Wratten Kodak N° 26 (longueur d'onde dominante 610, 6 M, transmission lumineuse 17.8 %).

Préamplificateur : Tektronix type 122, dont la haute fréquence va de 50 cycles à 50 kilocycles, avec une constante de temps variable (200 msec, 20 msec, 2 msec).

Oscilloscope : Tektronix type 502 A pourvu d'une caméra polaroïde. Sensibilité : 25 mV/cm.

b) Appareillage de sommation.

Moyenneur, type Biomac 1000 (Data laboratories, London).

Appareillage digital : table traçante X-Y Hewlett Packard, type 7035 B. La réponse est inscrite sur papier millimétré.

Le nombre des réponses moyennées étaient en général de 128 (S.C. = sweep count 128) et le temps d'analyse de 160

ou 320 msec (S.E. = sweep time 160 ou 320 msec).

L'électrode de référence a été placée sur le lobe de l'oreille du côté de l'oeil examiné; l'électrode de terre sur l'autre oreille.

c) Conditions d'examen :

Pupilles dilatées au maximum au moyen de Mydriaticum Roche. Mise en place de l'électrode active (aiguille DISA-20 mm longueur, diamètre 0.45 mm) à 3 cm au-dessus de l'inion, sur la ligne médiane; les électrodes de référence et de terre "Z Silver chloride stick-on electrodes".

L'examen se fait dans l'ordre suivant :

- Préadaptation à la lumière (2.000 lux) durant 3 minutes.
- Sommation de 128 réponses, stimulation blanche, intensité 1 (Blanc int. 1).
- Préadaptation de 2 minutes à la lumière (2.000 lux).
- Sommation de 128 réponses, stimulation blanche, intensité 16 (Blanc int. 16).
- Préadaptation de 2 minutes à la lumière (2.000 lux).

La fréquence des stimuli est généralement de 2.4 Hz, sauf pour l'étude du comportement des potentiels évoqués (PEV) en relation avec la fréquence de la stimulation, d'abord monoculaire, puis binoculaire.

Description morphologique et paramètres quantitatifs

Cette méthode permet de distinguer :

- 1) L'onde A : latence moyenne de 56 msec, de polarité positive.
- 2) L'onde B : latence moyenne d'environ 82 msec, de polarité négative.
- 3) L'onde C : latence moyenne de 108 msec, de polarité positive.

L'amplitude moyenne est de 17.85 microvolts, avec un écart type de plus ou moins 4.5 microvolts. Les amplitudes inférieures à 10 microvolts sont considérées comme pathologiques; si elles sont inférieures à 3 microvolts, on estime que les PEV sont cliniquement abolis.

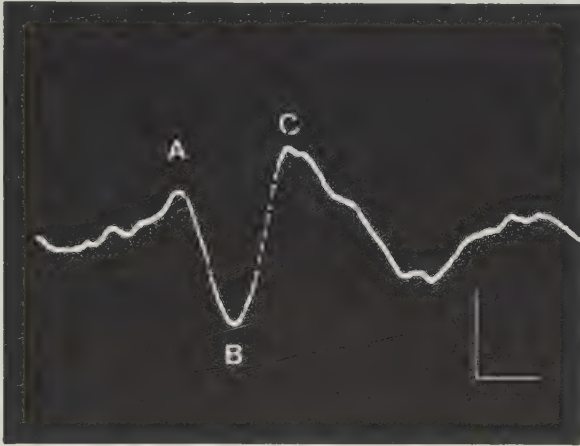


Fig. 5 : PEV normaux.

Polarité positive vers en haut.

Etalonnage horizontal : 20 msec., vertical 5 μ V.

RESULTATS

Les patients ont été arbitrairement divisés en 3 classes d'âge, de manière à obtenir la répartition qui nous paraissait la plus homogène. Jusqu'à 45 ans, de 45 à 65 ans, plus de 65 ans.

Il convient de noter que le nombre de sujets pour chaque test n'est pas toujours le même; ceci s'explique par le fait que tantôt les patients ont été vus avant qu'un examen systématique soit instauré, tantôt l'examen a dû être interrompu ou annulé en raison d'une collaboration insuffisante.

Jusqu'à 45 ans :

18 sujets	Nombre de sujets exam- minés	Normal	Pathologique	%
acuité visuelle	18	17	1	(5.6)
champs visuels	13	12	1	(7.7)
couleurs	13	10	3	(23.1)
fond d'oeil	18	15	3	(16.8)
Ex. électro- physiologiques	16	11	5	(31)

De 45 à 65 ans :

19 sujets	Nombre de sujets exa- minés	Normal	Pathologique	%
acuité visuelle	19	14	5	(26.5)
champs visuels	17	12	5	(29.5)
couleurs	13	11	2	(15.4)
fond d'oeil	19	15	4	(21.2)
Ex. électro- physiologiques	17	9	8	(47.2)

Au-dessus de 65 ans :

13 sujets	Nombre de sujets exa- minés	Normal	Pathologique	%
acuité visuelle	13	7	6	(46.2)
champs visuels	4	3	1	(25)
couleurs	7	5	2	(28.6)
fond d'oeil	13	6	7	(53.9)
Ex. électro- physiologiques	13	6	7	(53.9)

Analyse des résultats

- Dans les 3 classes d'âge, les altérations électrophysiologiques sont importantes.
- Avec l'âge, les taux des critères pathologiques augmentent; il faut naturellement tenir compte des atteintes oculaires

dégénératives de la vieillesse et considérer ces résultats avec circonspection.

- Les atteintes de la vision des couleurs et du champ visuel sont moins importantes que celles qui sont mentionnées dans la littérature (8, 18).
- Les résultats des examens électrophysiologiques réclament quelques commentaires : par rapport aux atteintes classiques (6, 18) (altération des PEV, diminution de l'amplitude de l'ERG), nous avons trouvé fréquemment une atteinte précoce de la réponse du système photopique, qu'elle que soit la méthode utilisée (ERG moyenné à la stimulation rouge, flicker avec état d'adaptation constant, épreuves perceptives).
- Pour l'ensemble des résultats, des examens électrophysiologiques et des tests perceptifs, 11 patients sur 50 (soit 22 %), présentent une altération de la réponse photopique, sans que l'on constate d'atteinte clinique. On peut donc penser à une altération précoce de ce système.
- La dose moyenne de Myambutol administrée aux patients chez qui les examens électrophysiologiques sont normaux est de 56 g; elle est de 170 g lorsque ces examens sont altérés. Chez les patients ayant reçu plus de 150 g, 66 % présentent une altération de l'un ou de plusieurs paramètres électrophysiologiques ou des tests perceptifs.

Ces données statistiques font donc penser que les altérations de ces examens fonctionnels augmentent proportionnellement à la dose administrée (13).

Les atteintes de la réponse photopique se traduisent par :

A. Des modifications de l'ERG photopique :

- diminution des amplitudes de a et de b;
- réponses pathologiques à la stimulation rouge et potentiels oscillatoires peu développés.

B. Des modifications de l'ERG au flicker (en adaptation constante) :

- diminution statistiquement significative des amplitudes pour toutes les fréquences, plus marquée pour certaines composantes (voir description des cas cliniques).

C. Tests perceptifs (12, 14) : déjà au stade préclinique, nous avons trouvé des altérations fréquentes, qui augmentaient avec la durée du traitement, et qui étaient réversibles dans la grande majorité des cas.

La représentation schématique est la suivante :

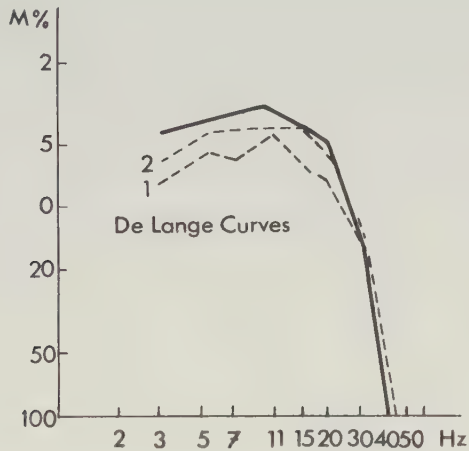


Fig. 6 : Courbe N° 1 : après une période plus ou moins longue du traitement.
Courbe N° 2 : après arrêt du traitement.

On note une dépression de la courbe qui est surtout nette dans les basses fréquences. Cette modification était présente très fréquemment chez les sujets qui ont subi ce test et en pratique on peut suivre ainsi l'évolution d'une intoxication d'après l'analyse de cette partie de la courbe.

DESCRIPTION DE CAS CLINIQUES

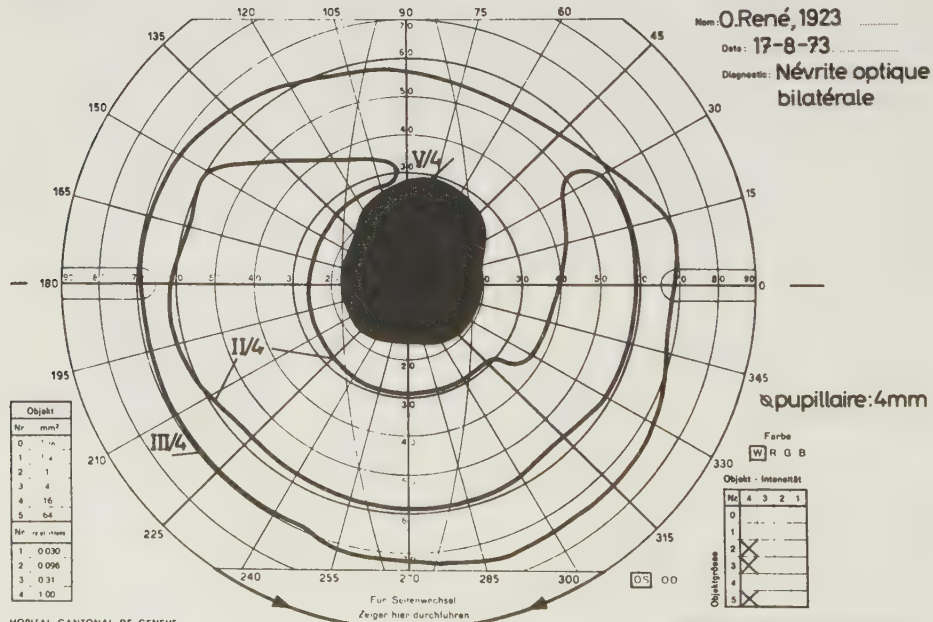
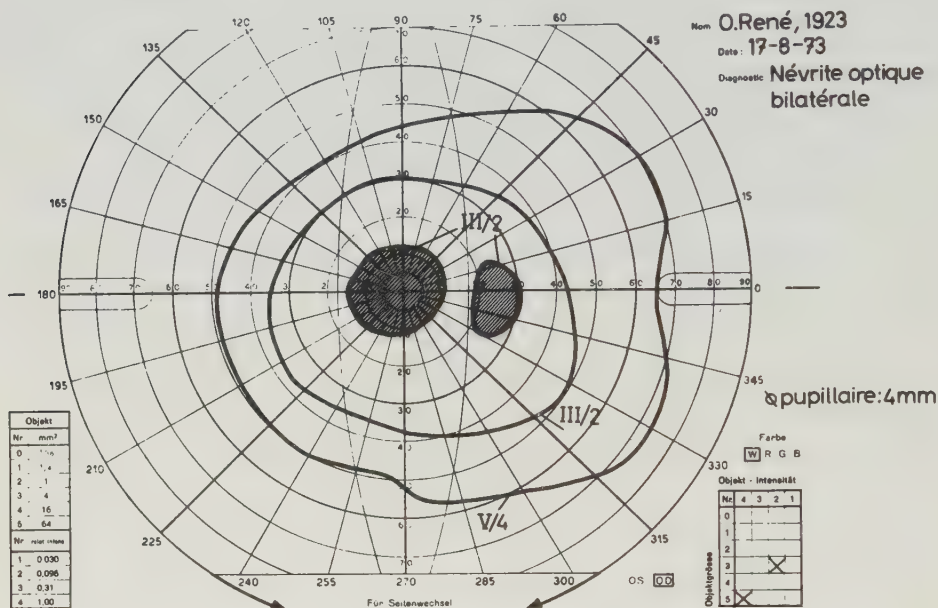
Voici quelques cas ayant présenté une intoxication oculaire au Myambutol :

Cas N^O 1 : M. Manuel H., né en 1917, d'origine espagnole, et traité pour une tuberculose rénale et uro-génitale depuis le début du mois de juillet 1972 par une triple association médicamenteuse comprenant le Myambutol, aux doses usuelles. Sa clearance rénale à la créatinine en juillet 72 était diminuée à 58 cc/min. Un ERG fait en septembre 72 est normal (amplitude 260 μ V, stimulation au rouge normale). Le patient est revu le 8 mars 73, c'est-à-dire 8 mois après le début du traitement. La dose totale de Myambutol reçue est estimée à 420 g. Les résultats sont les suivants : la vision est 2/50 ddc, et le champ visuel (Goldmann) montre une augmentation importante de la tache aveugle, il y a dyschromatopsie rouge-vert importante aux tables d'Ishihara. Après l'arrêt immédiat des médicaments et l'application d'un traitement de base de vit. B, la vision va récupérer lentement ddc, pour atteindre en juillet 75 : 0.6 OD et 0.4 OG.

Le patient étant retourné en Espagne, nous n'avons pu procéder à des contrôles ultérieurs.

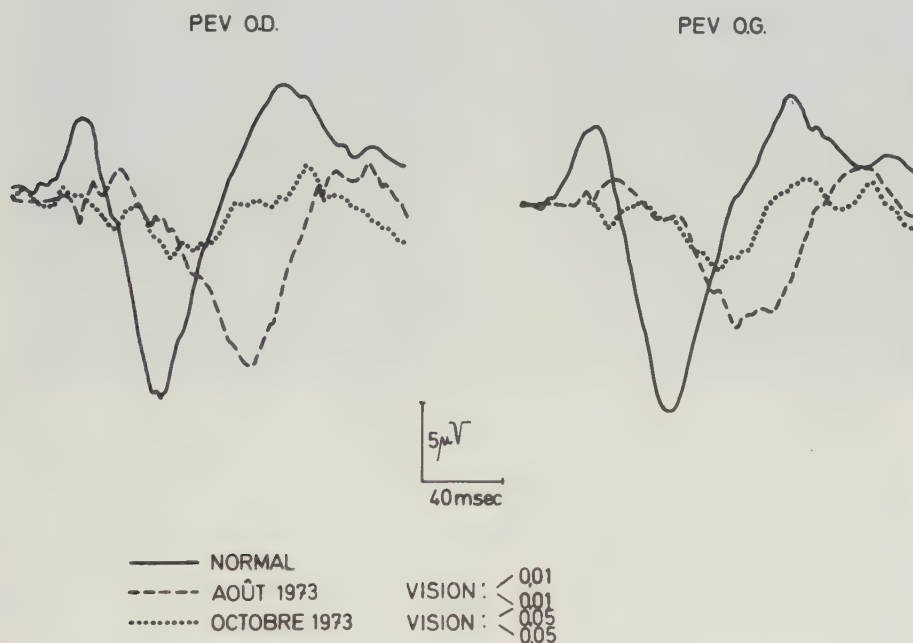
Cas N° 2 : M. René O., né en 1923, présente plusieurs problèmes médicaux : il est soigné pour une schizophrénie depuis 1942, a présenté une pleurésie tuberculeuse en 40 et un mal de Pott en 43. Depuis décembre 72, il est soigné pour une tuberculose rénale avec notamment du Myambutol (1.6 g/jour). En décembre 72, sa clearance rénale à la créatinine est de 30 cc/min. En janvier 73, il subit une néphrectomie gauche en raison de sa maladie de base et, en mai 73, une entérocystoplastie vésicale d'agrandissement avec implantation urétéro-vésicale droite est pratiquée, car il s'est formé une sténose du bas uretère droit. Il faut noter qu'en novembre 73, la clearance à la créatinine était de 40 cc/min. Le patient ne s'est jamais plaint de troubles oculaires et avant le traitement au Myambutol, un fond d'oeil de routine avait été pratiqué et considéré comme normal. Le patient se plaignant peu à peu de baisse de la vue, il subit un contrôle oculaire le 3 juillet 73 (la dose totale reçue à ce moment-là est d'environ 150 g) :

La vision est réduite à la numération des doigts à 30 cm ddc, le champ visuel montre un scotome central ddc, absolu à l'oeil gauche, relatif à l'oeil droit.



Au fond d'oeil, il y a pâleur papillaire ddc, surtout temporale. L'ERG montre une amplitude normale, mais une réponse à la stimulation au rouge pathologique. Les potentiels évoqués ont une latence pathologique ddc, avec une amplitude diminuée à l'oeil gauche et normale à l'oeil droit.

Le traitement au Myambutol est stoppé et, 3 mois plus tard, la vision est remontée à 1/50 à l'oeil droit, stationnaire à l'oeil gauche.



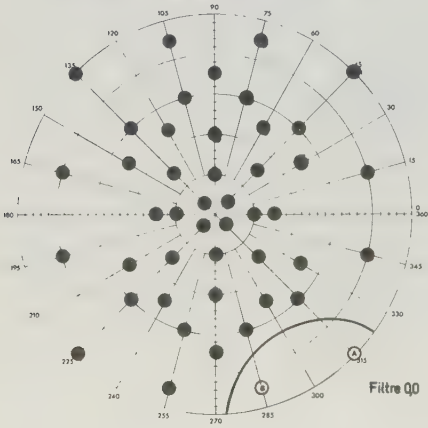
OL.René,1923

Le champ visuel au Friedmann confirme à l'oeil droit le scotome central, et à l'oeil gauche, le scotome est pratiquement total dans la région centrale, avec une perception lumineuse nasale inférieure.

CHART CAT. No 858 COMP

CHART CAT. No 858 COMP

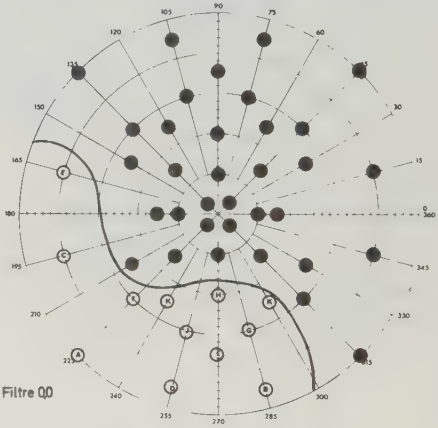
FRIEDMANN CENTRAL FIELD ANALYSER
(COMPOSITE CHART)



Name Ol. René
Age 1-11-73
Date 11-10-73

Eye - Left
V.A. num.doigts 50 cm

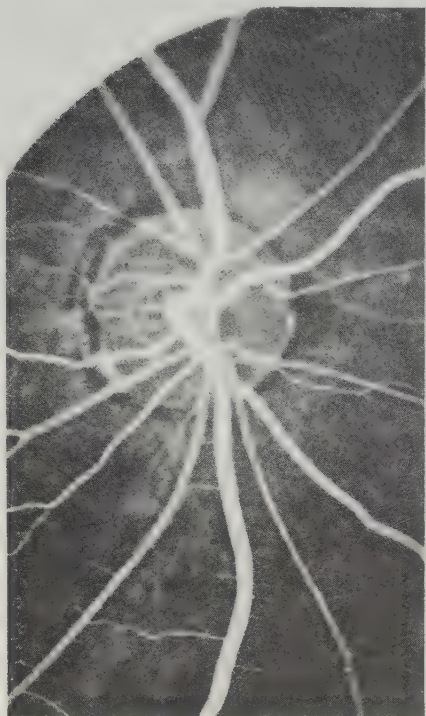
FRIEDMANN CENTRAL FIELD ANALYSER
(COMPOSITE CHART)



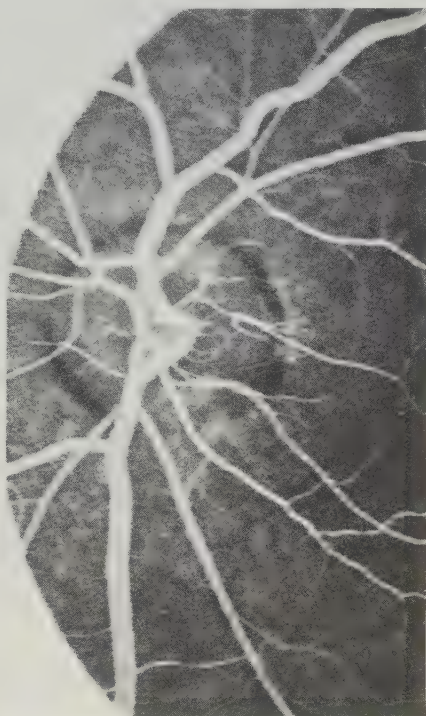
Name Ol. René
Age 1-11-73
Date 11-10-73

Eye - /Right
V.A. 1/50

Au fond d'oeil, on note une atrophie papillaire définitive ddc, confirmée par l'angiographie fluorescéinique.



OD



OG

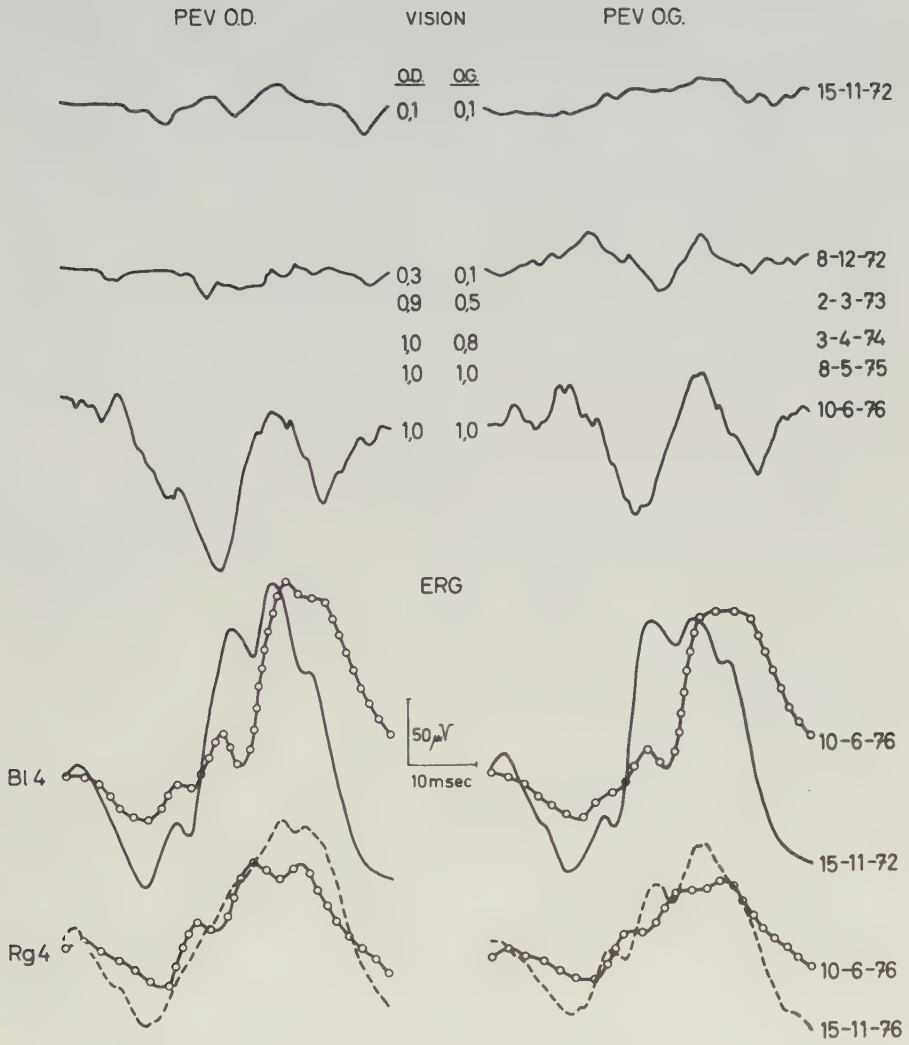
20 mois après le premier contrôle, malgré un traitement de vasodilatateurs et de vitamine B, la vision était stationnaire à 1/50 à l'oeil droit et 1/100 à l'oeil gauche.

Cas N° 3 : Mme Josepha A., née en 1933, d'origine espagnole est soignée depuis juillet 72 pour une tuberculose pulmonaire, une sacro-ilite tuberculeuse et une tuberculose rénale avec pyélonéphrite; elle a subi en juin 72 une néphrectomie droite en raison de sa maladie.

Deux contrôles du fond d'oeil de routine, en avril et en août 72, étaient normaux. La clearance à la créatinine était normale (120 cc/min.). Le 13 novembre 72, la patiente subit un contrôle oculaire, car elle se plaint de baisse de la vue. Elle a reçu à ce jour une dose totale estimée à 216 g de Myambutol.

La vision est de 1/10 ddc. Le champ visuel (Goldmann) montre un scotome relatif ddc. Les milieux transparents et la tension oculaire sont normaux. Au fond d'oeil, on note une fine pigmentation grisâtre à la fovéa ddc, mais les pupilles sont d'aspect normal. L'ERG ddc montre une amplitude normale, mais la réponse au rouge est pathologique. Les PEV sont très pathologiques ddc.

Le Myambutol est stoppé immédiatement et un traitement de vaso-dilatateurs et de vitamine B est instauré. Par la suite, la patiente sera contrôlée ambulatoirement chez un médecin en ville et la vision va remonter progressivement pour atteindre 10/10 ddc en mai 75. Les PEV effectués récemment montrent une très nette amélioration.



Al. Josepha, 19-5-1933

Cas N° 4 : Enf. Fatima S., née en 1965. Il s'agit d'une fillette marocaine, envoyée par Terre des Hommes, à l'âge de 8 ans, à la clinique universitaire de Pédiatrie de Genève pour opération cardiaque en raison d'un canal artériel. On découvre une primo-infection pulmonaire, l'intervention est différée et l'enfant reçoit du Myambutol (300 mg/jour) et du Rimifon; le traitement commence le 5 octobre 1973; le 5 novembre 73, le status oculaire est le suivant, après administration d'une dose d'environ 10 g : vision 10/10 ddc (mais la collaboration laisse à désirer). Segment antérieur et fond d'oeil normaux; vision des couleurs normale. L'ERG de l'oeil droit montre une amplitude de 240 μ V, mais une réponse au rouge diminuée. On recommande d'arrêter le traitement au Myambutol.

Lors du 2ème séjour à la clinique de Pédiatrie pour un cathétérisme, l'examen montre une petite communication inter-auriculaire avec canal artériel. Le Myambutol a été stoppé après un mois tandis que le traitement au Rimifon se poursuit.

En décembre 1973, l'enfant est opérée : on ferme le canal artériel.

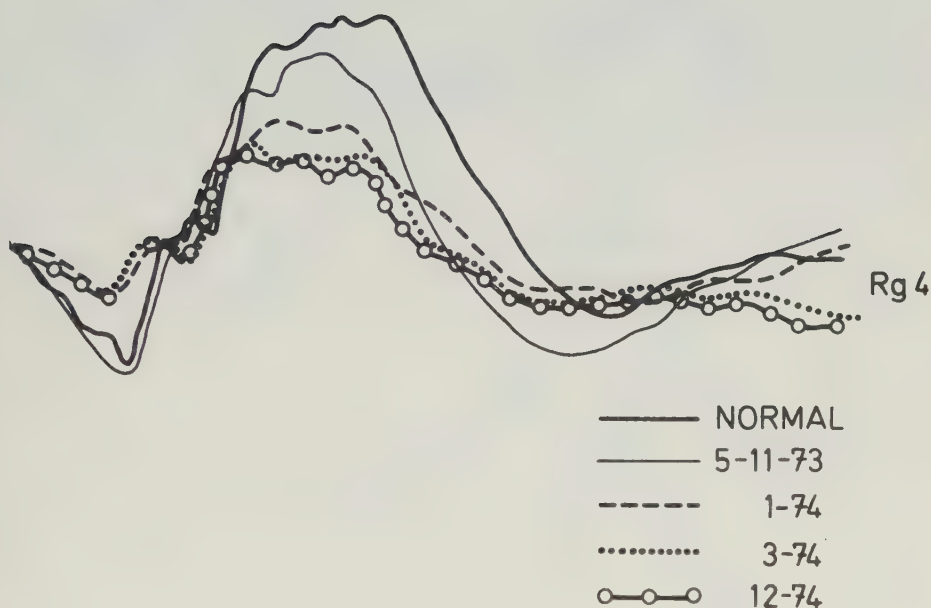
Le 1er janvier 1974, vision 10/10 ddc, le fond d'oeil ne présente pas d'altération, mais l'ERG est toujours pathologique, surtout le flicker-ERG, de même que la réponse au rouge; l'amplitude, par rapport au dernier examen, a diminué (170 μ V). Un traitement à la vit. B12 est instauré.

Le 4 mars 1974, vision 0,5 ddc (mais la collaboration laisse toujours à désirer). A l'ERG, la réponse au rouge est encore plus faible; les réponses aux autres stimulations sont inchangées.

Le 9 décembre 1974, malgré le traitement à la vit. B12, les différents paramètres (stimulation B1₄ et rouge, B1₃ et flicker) se sont encore aggravés. Le fond d'oeil ne

montre pas d'altérations.

L'enfant est retournée dans son pays et nous n'avons pu procéder à des contrôles ultérieurs. Elle doit revenir prochainement pour bilan de son affection cardiaque.

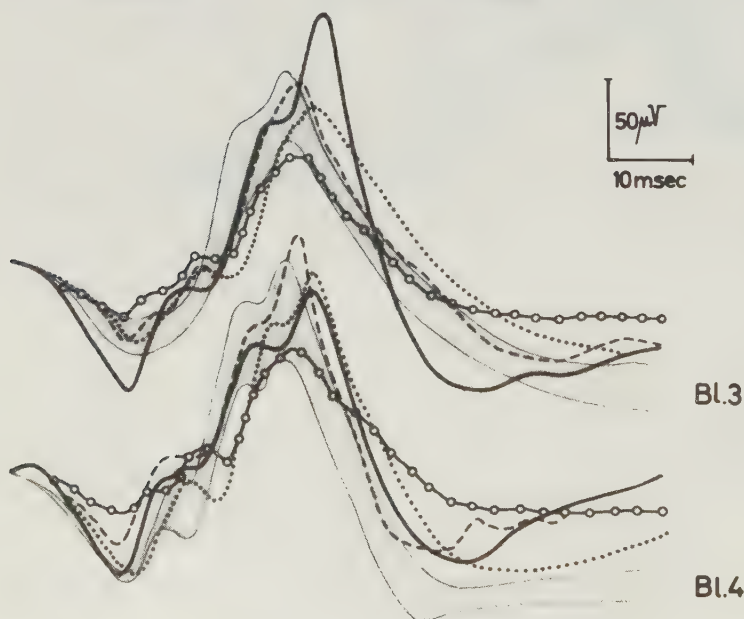


ERG

S. fatima ,1965 (O.D.)

ERG

S. Fatima



▨ VALEURS NORMALES

— NOV. 1973

- - - JANV. 1974

..... MARS 1974

○ - ○ - ○ - ○ DÉC. 1974

Cas N° 5 : L'enfant Jean-Charles V., né en 1972, est traité par du Myambutol pour une primo-infection pulmonaire. Il reçoit 370 mg/jour en sirop. La dose totale reçue lors de l'examen le 16 juillet 1975 est estimée à 11 g. L'acuité visuelle n'est pas mesurable en raison de l'âge, mais l'enfant suit bien la lumière ddc.

L'ERG, effectué sous narcose, est très pathologique : l'amplitude est diminuée à 50 μ V, il y a une abolition de l'onde a et de la réponse au rouge. L'ERG de papillotement est pathologique. Le fond d'oeil est normal. Malgré plusieurs convocations, l'enfant ne sera plus contrôlé, bien qu'habitant la France voisine.

DISCUSSION

- 1) D'après les résultats obtenus, on peut supposer qu'il existe une atteinte du système photopique et donc en déduire que le substratum anatomique des lésions est situé dans le pôle postérieur de la rétine. Cette atteinte est décelable précocément par les examens électrophysiologiques. Comme les PEV sont fondamentalement d'origine photopique, leur altération déjà signalée dans la littérature peut être considérée comme la conséquence de l'altération du système photopique. Cette hypothèse demande à être confirmée par l'analyse de cas ultérieurs.
- 2) L'histopathologie n'apporte pas d'arguments précis : dans les quelques descriptions qui figurent dans la littérature (8), on trouve une gliose du nerf optique, aspécifique, accompagnée d'un oedème interstitiel; la régression de ce dernier pourrait expliquer en partie la réversibilité des lésions.
- 3) Au point de vue biochimique, il existe une hypothèse de travail intéressante : le Myambutol possède une structure chimique voisine de celle des chélateurs comme l'Ethylène Diamine (EDTA). Chez le chien, dont le tapetum lucidum (membrane située entre la choroïde et la rétine, qui existe chez nombre de mammifères, mais pas chez les primates) est très riche en zinc, l'administration à hautes doses de Myambutol (9, 10, 18, 20) chélate le zinc, entraîne une augmentation de la concentration de ce dernier dans l'urine (18) et décolore le tapetum lucidum.

- 4) La réversibilité de l'intoxication oculaire au Myambutol n'est pas constante (2, 16). Toutefois, chez les malades recontrôlés après arrêt du traitement (8 patients), nous avons constaté à 6 reprises une normalisation de l'ERG avec une amélioration de la vision.

Sur 50 patients, 5 (10 %) ont présenté une atteinte des paramètres classiques. Chez 2 patients, l'évolution a abouti à une atrophie optique bilatérale, malgré l'arrêt du traitement et des cures répétées d'injection de vitamine B12. A noter que sur 5 patients, 3 étaient soignés pour une tuberculose rénale, et chez 2 d'entre eux, la clearance à la créatinine était nettement diminuée (cf. les cas ci-dessus).

CONCLUSIONS

Les patients traités au Myambutol sont soumis actuellement à des contrôles suffisants pour qu'on n'ait plus à redouter une forte toxicité oculaire, en tout cas pratiquement pas une intoxication non réversible, à condition de tenir compte de la capacité d'éliminer le médicament (clearance rénale). Toutefois, ces contrôles présentent l'inconvénient de ne révéler une pathologie que tardivement; de plus, ils nécessitent une collaboration importante de la part du patient (ce qui est souvent sous-estimé par l'examineur lui-même) et peuvent lui paraître rebutant. Ils gardent bien entendu toute leur valeur pour dresser le bilan d'une atteinte oculaire.

Les examens électrophysiologiques, et surtout l'étude de la réponse photopique, ont l'inconvénient de nécessiter un appareillage sophistiqué dont l'étalonnage est délicat à établir et qui exige l'emploi d'un personnel qualifié. Pour le patient lui-même, c'est aussi un examen pénible (dilatation pupillaire, verre de contact avec méthyl cellulose, etc.). Il est par contre à même de déceler des altérations très précocément et il a en outre l'avantage d'être le seul test objectif, ce qui est très important dans la prévention d'une intoxication chez les très jeunes enfants pour lesquels on est obligé de pratiquer les examens sous narcose.

Les tests perceptifs (ou flicker perceptif) sont peut-être moins sensibles que les examens électrophysiologiques objectifs; cependant, en pratique, ils paraissent aussi fiables et présentent de nombreux avantages :

- La durée de l'examen est très courte (10 min.), il n'est

pas nécessaire de dilater la pupille du patient, l'examen n'est pas douloureux. De plus, l'appareillage qui est en passe d'être standardisé, pourra être d'un maniement suffisamment simple pour qu'on n'ait pas à avoir recours à un spécialiste pour le manipuler.

Il nous semble que de tels appareils méritent d'avoir leur place sur les lieux mêmes où les patients sont traités, notamment dans les sanatoriums.

Associés à l'examen de l'acuité visuelle, ils rendent possible une véritable prévention de l'intoxication par des contrôles standardisables que l'on peut répéter fréquemment, sur les lieux mêmes du traitement, ce qui est d'une grande importance pratique en regard du nombre de tuberculeux en traitement actuellement en Suisse et dans le monde.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADACHI-USAMI, E., KELLERMANN, P.J. und MAKABE, R. :
Visuell evozierte Antworten bei Patienten mit
Ethambutol-Schäden.
Ber. dtsch. ophthal. Ges. 72, 181-185, 1972.
2. BARRON, G.J., TEPPER, L. und IOVINE, G. :
Ocular toxicity from ethambutol.
Amer. J. Ophthal. 77, 256-260, 1974.
3. BABEL, J., REY, P., STANGOS, N., MEYER, J.J. and
GUGGENHEIM, P. :
The functional examination of the macular and perima-
cular region with the aid of flicker fusion thresholds.
Docum. ophthal. (Den Haag) 26, 248-256, 1969.
4. BRUCKSCHEN, E.G. :
Myambutol, experimentelle und klinische Ergebnisse.
Arzneimittel-Forschung. Editio Cantor K.G., Aulendorf
i. Württ, 1970.
5. CARR, R.E. and HENKIND, F. :
Ocular manifestations of ethambutol.
Arch. Ophthal. 67, 566-571, 1962.
6. CORDELLA, M. et PROSPERI, L. :
Indagine elettrofisiologica in un caso di neurite ot-
tica da etambutolo.
Ann. Ottal. 98, 369-378, 1972.
7. DENIER VAN DER GON, J.J., STRADKEE, J., VAN DER TWELL,
L.H. :
A source of modulated light.
Phys. Med. Biol. 3, 164-173, 1958.
8. DEODATI, F., BEC, P., LABRO, J.B. et ARNE, J.L. :
Névrite optique par éthambutol.
Rev. Oto-Neuro-Ophtal. 46, 191-198, 1974.

9. FIGUEROA, R., WEISS, H. and SMITH, J.C. :
Effect of Ethambutol on the ocular zinc concentration in dogs.
Ann. Rev. resp. Dis. 104, 592-594 1971.
10. KAISER, J.A. :
Tapetal depigmentation in dogs produced by ethylenediamines.
Fed. Proc. 22, 369, 1963. (Food Cosmet. Toxicol. 2, 134, 1964).
11. KOROL, S. :
Les potentiels évoqués (PEV). Etude clinique et expérimentale.
Thèse N° 3294; Genève, 1973.
12. LANGE, de, H. :
Research into the dynamic nature of the human fovea cortex systems with intermittent and modulated light - Attenuation characteristics with white and coloured.
J. Optical Soc. Amer. 48, 777, 1958.
13. LEIBOLD, J.E. :
The ocular toxicity of Ethambutol and its relation to dose.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 904-909, 1966.
14. MEYER, J.J. :
Exploration de la fonction visuelle à l'aide de la lumière intermittente. Courbe d'atténuation perceptive et ERG de papillotement.
Thèse N° 1574; Genève, 1972.
15. PAU, H. und WAHL, M. :
Myambutol-Schädigung des Auges.
Ber. dtsch. ophthal. Ges. 72, 176-181, 1972.
16. PLACE, V.A., PEETS, E.A., BUYSKE, D.A. and LITTLE, R.R. :
Metabolic and special studies of Ethambutol.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135, 775-795, 1966.
17. STANGOS, N. :
L'ERG moyenné : étude clinique et expérimentale.
Thèse N° 3232; Genève, 1971.
18. TOTH, L.C., HERMANS, G. et BERTHELON, S. :
Névrite optique et Ethambutol.
Bull. Soc. belge Ophtal. 165, 382-392, 1973.

19. VERIN, P., PESME, D. et YACOUBI, M. :
Toxicité oculaire de l'Ethambutol.
Arch. Ophtal. (Paris) 31, 669-686, 1971.
20. VOGEL, A. et KAISER, J. :
Ethambutol induced transient change and reconstitution (in vivo) of the tapetum lucidum in the dog.
Exp. Molec. Path. 2, 136-149, 1963.

